

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

POUR

N° 197

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITE)

par,

Georges WASSEF

Né le 13 juin 1915, à Omourman (Soudan Égyptien).

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1943 10

**ESSAI SUR LES EFFETS
DES HORMONES DITES « MALES »
CHEZ LA FEMELLE**

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **WASSEF.**

Prénom : **Georges.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

WASSEF (Georges). — Essai sur les effets des hormones dites « mâles » chez la femelle. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°).

WASSEF (Georges). — Essai sur les effets des hormones dites « mâles » chez la femelle. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°).

WASSEF (Georges). — Essai sur les effets des hormones dites « mâles » chez la femelle. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°).

WASSEF (Georges). — Essai sur les effets des hormones dites « mâles » chez la femelle. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 63 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITE)

par

Georges WASSEF

Né le 13 juin 1915, à Omourman (Soudan Égyptien).

Présentée et soutenue publiquement le 19

**ESSAI SUR LES EFFETS
DES HORMONES DITES « MALES »
CHEZ LA FEMELLE**

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1943



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
Hygiène et clinique de la première enfance....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique ophtalmologique	BROCQ.
Clinique urologique	VELTER.
Clinique d'accouchements	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	PORTES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	LEVEUF.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LOEPER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	SENEQUE.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique	TROISIERS.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Assistance Médico-sociale	Clovis VINCENT.
Professeurs sans chaire	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	RENARD	Ophtalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-			
VILLARS	Anatomie pathologique.		
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	
SEZARY		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MON PERE, A MA MERE

*J'offre ce travail en témoignage
de mon profond amour et gratitude.*

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de profonde reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

Dont nous avons été l'élève.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus vive pour le remarquable enseignement qu'il nous a dispensé pendant notre stage dans son service hospitalier.

A TOUS MES PROFESSEURS
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Passant en revue les innovations thérapeutiques des dix dernières années, nous avons pu nous convaincre que la thérapeutique par les hormones est en train de prendre une extension considérable.)

Il nous a paru que ces tentatives thérapeutiques se fondaient le plus souvent sur des vues toutes théoriques plutôt que sur des acquisitions expérimentales et parfois étaient tout empiriques.

Cependant, la chimie met aujourd'hui entre nos mains des substances étonnamment actives et il ne doit pas être indifférent à l'organisme infantile ou adulte, féminin ou masculin, de recevoir un produit plutôt qu'un autre, à une dose plutôt qu'à une autre.

Nous n'avons pas été peu surpris de noter, en particulier, que les hormones dites « mâles » et dont le type est la testostérone et sessels ont vu s'étendre le champ de leurs indications à l'infini peut-on dire.

Prenant au hasard, dans nos références bibliographiques se rapportant, par exemple, à la durée 1939-1940, nous voyons que ces hormones ont été préconisées

chez la femme : dans l'acné (SCHRENS), dans le prurit vulvaire (TRAINA RAO), dans la kératodermie sénile (HENSCHEN), dans les hypoménorrhées, hyperménorrhées et dysménorrhées (GREENHILD et FREED; TURPAULT, etc..), dans les troubles neuro-végétatifs liés à l'insuffisance ovarienne (MIGLIAVACCA), dans la tendance aux avortements (TURPAULT), dans les troubles consécutifs à l'ovariectomie (SILBERMANN et ses élèves; MONTEIRO et LOBO; SAN'ICANDRO, etc...), dans la préménopause (LATZKA), dans la migraine grave (BUHLERJ, dans la tuberculose pulmonaire (MATTIOLI; BOURGEOIS et BOQUET-JASINSKI), dans la macromastie (MILCO et AXENTE), dans les mastites puerpérales aiguës, dans les « productions tumorales » du sein et dans la mastite chronique (ABARBANEL, GUERCIO, ULRICH, etc.), dans la claudication intermittente, la thrombo-angéite oblitérante (HENSSEGE, etc.) et même dans l'ulcère gastro-duodénal (SCHULZ).

Nous avons alors cherché quels étaient les effets de ces hormones sur l'organisme femelle, pensant y trouver la raison de l'efficacité prônée par les auteurs que nous venons de citer, d'après un nombre de ces traités déjà important.

Nous nous sommes demandé par quels mécanismes ces substances hormonales pouvaient modifier l'organisme femelle. Cette question nous a conduit à faire état des modifications obtenues chez les femelles, in-

fantiles ou adultes, normales ou castrées, quand on leur injecte des hormones du groupe de la testostérone. Bien que ces recherches soient toutes récentes, elles apportent un certain nombre de constatations capitales dont il faut tenir, nous semble-t-il, le plus grand compte si on veut avec quelque profit, ou du moins sans préjudice, tenter de traiter la femme ou l'enfant par les hormones dites mâles.

Après avoir très brièvement rappelé les caractères chimiques, bien connus aujourd'hui, de ces substances, nous résumerons les modifications expérimentales qu'elles sont capables de provoquer, par un mécanisme qui reste mystérieux, dans l'organisme de l'embryon femelle, chez la femelle jeune, enfin chez la femelle adulte, entière ou ovariectomisée.

Nous rapporterons ensuite les résultats thérapeutiques obtenus en clinique humaine en tentant de les expliquer par les acquisitions expérimentales.

LES HORMONES « MALES »

PÉZARD montra, dès 1911, que la crête des Gallinacés est un réactif fidèle de la sécrétion testiculaire; elle régresse après castration du coq et récupère ses qualités avec l'injection d'extrait testiculaire ou la greffe du testicule.

En 1929, KOCH, MOORE et GALLAGHER perfectionnèrent le test de PÉZARD et en firent une méthode quantitative d'évaluation de l'hormone testiculaire en établissant « l'unité crête de coq ». C'est grâce à cette méthode d'évaluation de l'hormone « mâle » que BUTENANDT et TSCHERNINGEN, en 1931, retirèrent de l'urine du mâle l'androstérone. Ce corps fut obtenu, peu après, par voie synthétique, par RUZICKA, GOLDBERG, MEYER et BRÜNGGER.

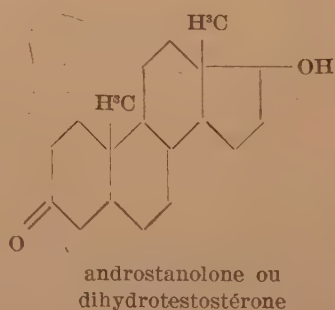
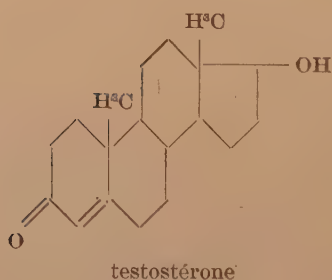
STEINACH, LÆWE et VOSS ont établi un autre test des hormones dites « mâles » : celui des vésicules séminales. Après castration les vésicules séminales des Rongeurs : rat, souris, etc. diminuent de taille et de poids, leurs caractères cytologiques deviennent ceux

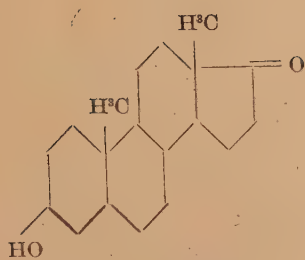
de glandes au repos. Elles récupèrent leur activité et leur taille si on injecte aux castrats des extraits testiculaires ou de l'androstérone.

L'androstérone naturel de BUTENANDT ou celui obtenu par synthèse par RUZICKA était beaucoup moins actif, sur le test des vésicules séminales que l'extrait testiculaire; il ne pouvait donc être considéré comme la véritable hormone testiculaire. Les recherches continuèrent donc.

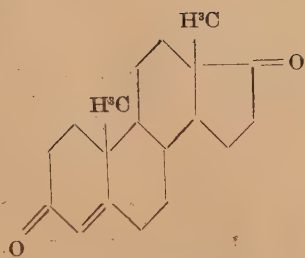
LAQUEUR, DRVID et DINGEMANSE, en 1935, retirèrent des testicules de taureau une hormone cristallisée : la testostérone. Suivant DAVID, 100 kg. de testicule de taureau permettent d'obtenir dix milligrammes de cette substance.

RUZICKA, WETTOTEIN et TSCHOPP élucidèrent sa constitution chimique et RUZICKA, WETTSTEIN et KAEGLI parvinrent à préparer ce corps par voie synthétique.

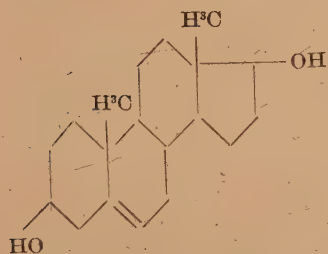




androstérone



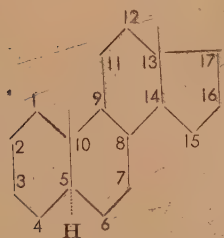
Δ⁴. androstènedione



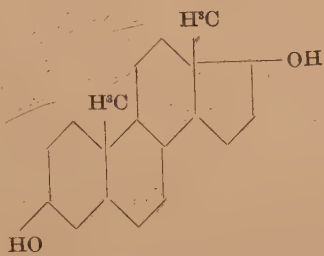
Δ⁵. androstènediol



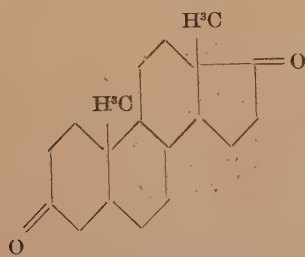
Δ⁵. androstène



androstane



androstanediol



androstanedione

L'introduction d'un groupement alcoolique tertiaire en position 17 donne un composé plus actif que la testostérone; la méthyltestostérone est 10 à 20 p. 100 plus active que la testostérone sur le test des vésicules séminales des rongeurs.

RUZICK, MIESCHER, WETTSTEIN et TSCHOPP ont montré que les éthers de la testostérone : formique, acétique, propionique sont 5 fois plus actifs que la testostérone sur la vésicule séminale du castrat et les éthers butyrique et valérianique sont encore plus actifs.

La recherche de corps, très actifs ou plus faciles et moins coûteux à préparer a fait naître ainsi toute une série de corps de la série testostérone-androstérone, dont nous représentons les principaux page 3. Ce sont ces substances que nous aurons en vue quand nous parlerons d'hormones dites « mâles », d'hormones testiculaires ou androgènes.

L'androstane-17 β -diol est 4 fois plus active que l'androstérone sur le test de la crête, et la testostérone est 10 fois plus active que l'androstènedione.

L'activité de ces substances est liée aussi non plus à l'existence d'un groupe hydroxyle en position 3 ou 17, comme dans les 2 cas précédents, mais à la position stérique de cet hydroxyle. La position la plus favorable de l'hydroxyle 17, pour la testostérone, est la position trans; l'isomère, hydroxylé en position cis,

obtenu synthétiquement, est 28 fois moins actif, sur le test de la crête.

Sur le test des vésicules séminales ce sont les composés 3 céto-17 trans-oxy qui sont les plus actifs et la double liaison entre 4 et 5 augmente l'activité du produit sur ce test.

Ces substances et leurs dérivés obtenues aujourd'hui cristallisées par voie de synthèse et qui existent dans l'urine des mâles normaux ne sont pas, comme on l'avait cru, spécifiques du mâle.

Déjà, en 1939, WOMACK et KOCH avaient montré que l'urine de femme adulte normale ou en gestation contenait une substance capable de faire croître la crête du chapon (la folliculaire et les hormones de son groupe sont inefficaces sur ce test).

PARKES (1937) trouve une unité internationale d'activité androgène par kilog d'ovaires frais de truie.

HILL (1938) chez la souris, DEANESLEY (1938) chez le rat, apportent la preuve directe du fait que, dans certaines conditions, l'ovaire peut exercer une fonction androgène.

HILL et GARDNER (1936) greffant un ovaire dans l'oreille d'une souris, mâle castrée voient que lorsque la greffe prend la régression des vésicules séminales se répare, si toutefois l'animal est maintenu à basse température.

WITSCHI (1938) a établi que l'ovaire de l'étoureau

libère à la fois des composés du type folliculine et une hormone du type testostérone qui a pour caractéristique de faire jaunir le bec.

On pouvait donc penser que l'ovaire était la source de ces substances, PARKES (1937) a montré que de fortes quantités de substances androgènes pouvaient être trouvées dans l'urine des castrats des deux sexes. L'ovaire n'est donc pas l'unique source des substances.

On sait aujourd'hui que l'urine de femme possède une activité en hormone du type de la testostérone égale à celle de l'homme, soit 50 UI par 24 heures.

Inversement, les hormones dites « femelles » qu'on croyait spécifiques de ce sexe, ont été trouvées chez le mâle.

Dès 1911, ASHNER et GRIGORINI signalent les effets « féminisants » des extraits testiculaires.

FELLNER, en 1921, montra que des extraits testiculaires avaient un pouvoir œstrogène et ce fait fut confirmé en 1928 par BROUHA et SIMONNET. . .

CREW a signalé que l'utérus de femelle ovariectomisée ne s'atrophie pas en présence de greffes testiculaires..

Enfin et surtout ZONDEK, en 1934, constata que des quantités extrêmement importantes de substances du type folliculine pouvaient être obtenues à partir de l'urine de l'étalon qui en contient — 42.000 US par

litre — plusieurs centaines de fois plus que l'urine de jument non gravide. Son origine est testiculaire et le testicule des Equidés est l'organe le plus riche que l'on connaisse en substances du type folliculine; il en contient 20.000 US par kilog, soit plus du triple que le placenta de jument. Si bien que, comme le remarque ZONDEK, si l'étude de la folliculine avait été faite d'abord chez le cheval non castré on aurait pris l'hormone de la femelle pour l'hormone sexuelle du mâle.

L'urine de l'homme contient environ 200 US de substance du type folliculine par litre.

Ces faits étant incontestables, il nous semble que la conception classique du sexe, qui établit une opposition entre le « féminin » et le « masculin » est une conception fausse. En réalité tout est beaucoup plus compliqué et s'en tenir à cette conception qui a prévalu jusqu'à nos jours est une entrave à l'examen sous leur véritable aspect de toutes les questions de physiologie et de pathologie sexuelle.

Aujourd'hui, chaque sexe n'apparaît plus formant un tout avec ses hormones spécifiques. Il semble même qu'on puisse à peine retenir des différences quantitatives des diverses hormones sexuelles entre les deux sexes. Puisqu'on ne peut trouver la raison du sexe dans la nature ou la quantité des hormones sexuelles, peut-être faut-il faire intervenir dans chaque sexe une « réceptivité » tissulaire particulière.

Aussi, plutôt que de parler d'hormones mâles ou d'hormones femelles, nous parlerons d'hormones type testostérone et d'hormones du type folliculine, puisque ce sont là des substances chimiques bien définies et que pour certaines doses elles ont des actions physiologiques sur lesquelles tous les chercheurs sont d'accord maintenant.

ACTION DES HORMONES DU TYPE TESTOSTERONE SUR L'ORGANISME FEMELLE

1° SUR LES EMBRYONS DES VERTÉBRÉS :

a) *L'embryon de Mammifère normal :*

On sait que l'embryon des Mammifères est amphisexué. Il possède en effet une ébauche de glande génitale constituée par un épithélium germinatif tapissant une masse de cellules mésenchymateuses. L'épithélium est formé de petites cellules végétatives et de grosses cellules : les gonocytes, éléments souches des cellules sexuelles. Cette ébauche est identique que l'embryon soit mâle ou femelle.

Le tractus génital est représenté par les canaux de WOLFF et les canaux de MÜLLER. Il y a là un sinus uro-génital et les organes génitaux externes sont identiques que l'embryon ait un devenir mâle ou femelle.

Cependant, le sexe génétique est déjà marqué dans le soma embryonnaire. S'il s'agit d'une femelle les cellules somatiques de l'embryon renferment chacune un chromosome de plus que si l'embryon est mâle — au

moins chez les Mammifères, les aBtraciens et les Poissons. (C'est l'inverse chez les Sauropsidés).

A un stade plus avancé du développement l'ébauche génitale s'est différenciée. Si l'embryon est une femelle, la corticale de cette ébauche évolue en un ovaire; pendant que les canaux de WOLFF s'atrophient et disparaissent les canaux de MÜLLER se développent, s'unissent à leur partie inférieure pour former le corps utérin. Le sinus uro-génital se cloisonne pour ménager ventralement l'urètre et dorsalement le vagin qui s'unit à l'utérus. Les organes génitaux externes prennent l'aspect femelle.

Si l'embryon est mâle, la portion médullaire de l'ébauche génitale se développe en un testicule et la corticale disparaît. Les canaux de MÜLLER régressent, les canaux de WOLFF se développent pour donner le canal déférent et les glandes génitales accessoires. Le sinus uro-génital ne se cloisonne pas, il en résulte un urètre mâle. Enfin, les organes génitaux externes prennent les caractères correspondants.

Les *embryons des autres Vertébrés*, avec quelques variantes, se comportent de façon très comparable au cours de leur développement.

b) *L'embryon soumis à l'action des hormones dites « mâles » :*

Les modifications obtenues chez les Vertébrés autres que les Mammifères nous retiendrons peu. Nous ne fe-

rons état que des résultats particulièrement significatifs.

Chez les Poissons et les Batraciens, en raison de la plus grande facilité d'intervention à un stade précoce du développement, semble-t-il, GALLIERA, PADOA, etc. ont pu par injection d'hormones « mâles » provoquer une inversion totale du sexe de la gonade : la gonade de sujets génétiquement femelles est devenue un testicule et tout le tractus génital mâle s'est développé.

Chez les Reptiles et les Oiseaux, Véra DANTCHAKOFF, la première, avec du propionate de testostérone (*Lithuanie*), WOLFF et GINGLINGER, peu après, avec des hormones pures, cristallisées (*Strasbourg*), ROSELKA et GALLAGHER; WILLIER, GALLAGHER et KOCH, avec des extraits d'urine et de testicules, en Amérique, ont transformé des femelles en intersexuées.

A condition d'intervenir avant le dixième jour de l'incubation, les canaux de MÜLLER régressent, l'oviducte gauche s'atrophie.

Sur les gonades, les injections hormonales se traduisent par une tendance à l'organisation en testicule de la glande droite et de la médullaire gauche.

D'après WOLFF, la plus petite dose d'hormone nécessaire est de 0,5 milligrammes avec l'androstérone ou la méthylandrostanotone et 0,8 milligrammes avec l'acétate de testostérone.

Chez les Mammifères, c'est V. DANTCHAKOFF (1936)

qui la première a réalisé la masculinisation des fœtus femelles de Mammifères par l'injection d'hormones du type testostérone.

Elle injecte à des embryons de cobaye, vingt jours après le rapprochement sexuel 0 mgr. 5 de propionate de testotérone et fait une nouvelle injection 6 à 10 jours plus tard. Elle fait ses injections soit dans la cavité amniotique soit dans le corps de l'embryon. Dans certains cas la quantité injectée atteint 3 mmg.

Les embryons femelles prennent des caractères d'intersexuées; elles ont un utérus, des trompes, des épидidymes et des déférents, enfin il y a « un changement précoce de la forme macroscopique du *phallus* embryonnaire qui se transforme en urètre mâle ».

GREENE, BURRILL et IVY, en 1937, ont avec des hormones du type androstérone-testostérone masculinisé des fœtus femelle par injection à la rate gestante. Ils observent fréquemment la résorption des fœtus et l'avortement des femelles traitées.

RAYNAUD (1937-1942) a poursuivi toute une série de belles recherches sur les modifications expérimentales de la différenciation sexuelle des embryons de souris au moyen des hormones sexuelles.

L'ébauche des gonades apparaît, chez la souris, du huitième au neuvième jour qui suit la fécondation. La différenciation du testicule débute vers la 280^e heure, celle de l'ovaire vers la 300^e heure. Normalement, chez

l'embryon femelle, les canaux de WOLFF involuent dès le quinzième jour et finissent par dégénérer et être résorbés.

Or, quand on masculinise des embryons femelles soit directement par injection de la substance hormonale dans l'embryon lui-même, dans la masse placentaire, dans la cavité amniotique ou dans l'utérus, soit indirectement par injection de la substance active à la mère gestante, ces femelles naissent avec un tractus génital mâle (canaux de WOLFF, vésicules séminales, urètre mâle, etc., organes génitaux externes ambigus, avec clitoris *pénisöide*) et un tractus génital femelle.

La petitesse de l'embryon fait qu'il n'est guère possible de réussir l'injection avant le quatrième ou le onzième jour qui suit la fécondation et c'est probablement pour cette raison que l'ovaire reste *fondamentalement* un ovaire dans toutes les expériences. Cependant, avec des doses fortes et administrées précocement on peut réceler dans l'ovaire des altérations qui peuvent être interprétées comme un début de masculinisation.

Les modifications obtenues varient avec la nature des substances injectées et avec la dose administrée.

Quand la dose d'hormones injectée est faible : 2 à 5 milligrammes, les ovaires ont la structure habituelle chez les souris normales, de cet âge.

L'appareil génital femelle de l'embryon est normal.

Le sinus uro-génital s'est cloisonné normalement pour donner ventralement l'urètre, dorsalement le vagin.

Le tractus génital mâle est bien développé.

Toutes les filles d'une même portée ne sont pas affectées de la même façon et ce fait doit être attribué vraisemblablement à une vascularisation plus ou moins importante d'un embryon à un autre et par suite à un apport hormonal plus ou moins grand.

Quand la dose injectée est forte : 25 milligrammes de propionate de testostérone administrés du onzième au quatorzième jour, les ovaires des embryons femelles sont plus volumineux que normalement. On note à leur niveau une hypertrophie du rete qui pénètre plus profondément dans la zone médullaire de l'ovaire et s'étale dans sa partie centrale. De plus, le cortex ovarien est comme découpé et dans certains embryons la couche corticale est désorganisée par des faisceaux de cellules mésenchymateuses qui vont s'étaler au-dessous de l'épithélium en travées plus ou moins épaisses.

On observe des modifications analogues dans l'ovaire des Bovidés *free-martin*. Dans certaines conditions, chez les bovidés, lorsque deux embryons de sexe différent se développent dans l'utérus, on peut voir l'embryon femelle se transformer en intersexué et ultérieurement rester stérile. LILLIE attribue cette anomalie à une anastomose vasculaire entre les deux embryons et au passage des hormones mâles vers l'embryon femelle.

C'est, en somme, une injection naturelle d'hormone mâle dans un embryon génétiquement femelle qui serait la cause de cette intersexualité.

L'appareil génital femelle n'est plus normal. L'épithélium utérin et mullérien sont moins hauts; la lumière du canal de MÜLLER est plus étroite. De plus la cloison médiane qui résulte de l'accolement des deux canaux de MÜLLER qui s'unissent pour former le corps utérin ne se résorbe pas; de cette façon les femelles ne présentent pas de corps utérin proprement dit. Dans les cas extrêmes les deux canaux de MÜLLER au lieu de se souder restent distincts jusqu'à leur extrémité inférieure où ils se continuent par le sinus uro-génital. Celui-ci ne s'est pas cloisonné, l'urètre est donc de type mâle.

Le tubercule génital est de type pénien. L'ouverture uro-génitale est oblitérée et la distance qui sépare l'extrémité de l'urètre de l'anus est du même ordre de grandeur que chez le mâle. L'urètre pénien est clos sur sa face inférieure et s'ouvre à l'extrémité et au centre du tubercule génital qui est très hypertrophié.

A côté de chaque ovaire on trouve des canaux efférents qui font suite au rete, un épидидyme, des canaux de WOLFF qui descendent parallèlement aux cornes utérines pour s'unir aux vésicules séminales qui proéminent sur la face postérieure de l'urètre et enfin débouchent dans l'urètre. Ils sont aussi bien développés

que chez le mâle nouveau-né normal. Les bourgeons prostatiques et les glandes annexes sont plus développés que chez le mâle normal; les bourgeons sont plus longs, plus ramifiés, plus épais.

Toutes les filles d'une même portée sont affectées de la même façon.

Les nouvelles nées masculinisées se développent souvent mal, elles restent chétives et la mortalité est très forte pendant les premières semaines.

L'insinct maternel des souris qui ont reçu de fortes doses de pronionate de testostérone est modifié: souvent elles abandonnent leurs petits ou les dévorent. La lactation est parfois troublée et la sous-alimentation des petits semble, au moins, être une des causes de la forte mortalité dès la naissance.

Les formations tissulaires parfaitement organisées dont on a ainsi provoqué le développement évoluent de façon différente suivant qu'on sépare les petits de leur mère ou non et suivant qu'on continue à fournir un apport d'hormones « mâles » par injection ou non.

1° *Les filles masculinisées sont séparées de leur mère dès la naissance et données à une autre mère normale qui vient de mettre bas.*

Ces femelles après un certain temps présentent un tractus génital mâle qui a grandi proportionnellement au reste de l'organisme et en dehors de tout apport

hormonal nouveau. Il y a une certaine différenciation sécrétoire et fonctionnelle au niveau de ce tractus.

Cependant l'épididyme et le déférent ne sont pas ciliés, les vésicules séminales qui étaient à peine visibles à l'œil nu, à la naissance, et qui peuvent atteindre deux millimètres et demi de hauteur ne contiennent pas de granules de sécrétion.

Le gland du pénis est soudé au prépuce.

2° *Les filles masculinisées nourries par leur mère* ont des tractus génitaux mâles absolument complets, ayant subi dans toutes leurs parties une croissance très nette. Probablement parce que la mère, par contact direct, par la salive ou les excréments, ou par son lait (COURRIER 1931, HAIN 1935, etc ont montré que les hormones pouvaient passer de la mère à l'enfant par le lait) a continué à fournir aux souris une certaine quantité d'hormone mâle aux dépens de la quantité qu'elle avait reçue en injection huileuse et qui n'était pas encore complètement résorbée lors de la mise bas.

Cependant les différenciations histologiques fonctionnelles et sécrétoires ne sont qu'ébauchées.

De plus, histologiquement, le tractus génital mâle a subi des modifications structurales qui le font ressembler à celui d'un mâle qui aurait reçu de la folliculine.

Le vagin est en œstrus permanent et le tractus gé-

nital femelle est parfaitement normal, excepté le vagin qui est toujours fermé.

Le comportement de ces animaux est celui de femelles en rut, ce qui se comprend puisque histologiquement elles sont constamment en œstrus.

3° *Les filles masculinisées qui reçoivent en injection des hormones « mâles »* après leur naissance ont des tractus génitaux mâles qui acquièrent un développement comparable à celui de la souris mâle adulte.

Le déférent, l'épididyme sont ciliés. Les vésicules séminales contiennent des grains de sécrétion. Les spermatozoïdes manquent. Le comportement de ces femelles est celui du mâle. Le pénis montre un gland libre qui peut être découvert. Toutes les glandes annexes du tractus génital secrètent et les femelles copulent avec des femelles et éjaculent un liquide non fertilisant.

Quand on cesse les injections d'hormone androgène, tout le tractus génital mâle entre en repos sécrétoire et fonctionnel et prend les caractères d'un tractus de mâle auquel on aurait injecté de la folliculine.

Le tractus génital femelle est normal sauf par l'absence de vagin et d'orifice vaginal.

Si on pratique les injections de testostérone non plus le onzième ou le quatorzième jour qui suivent l'insémination, mais le dix-septième jour, les filles masculini-

sées n'ont pas de canaux de WOLFF, ceux-ci ayant commencé leur régression normale dès le quinzième jour.

2° APRÈS LA NAISSANCE :

Les recherches sont dans ce cas moins délicates aussi les expériences sont-elles beaucoup plus nombreuses et les résultats moins homogènes et parfois contradictoires. Nous nous en tiendrons toujours uniquement aux constatations principales et les plus significatives pour un médecin.

a) *Animal impubère* :

BUTENANDT et KUDZIUS (1935) ont trouvé que certains corps, non saturés, de la série androstérone-testostérone ont le pouvoir de déterminer l'ouverture du vagin de la rate impubère. Jusqu'à cette observation on admettait que le déterminisme de l'ouverture vaginale était régi par la folliculine qui seule pouvait le provoquer.

SALMON (1939) a confirmé ce fait : le propionate de testostérone administré à des rates impubères détermine l'ouverture prématurée du vagin, suivie d'une période d'œstrus de un à deux jours.

Si on continue les injections, l'œstrus ne persiste pas plus de cinq à huit jours du *mucus* et des petites cellules épithéliales lui succèdent.

Au niveau de l'ovaire on note une stimulation des

follicules et la formation de corps jaunes; au niveau de l'utérus la musculature est hypertrophiée et l'endomètre a proliféré.

Les rates impubères castrées, sous l'effet d'injections d'hormones androgènes ouvrent leur vagin et présentent des modifications utérines du même ordre. L'ovaire n'est donc pas indispensable, ni la folliculine. Cependant, normalement, on sait bien qu'une rate impubère castrée n'ouvre pas son vagin.

PROLING et HAMILTON (1893) rapportent que l'injection de 0,4 milligramme dans 0,2 centimètres cubes d'huile de pistache, de propionate de testostérone, par jour, à 19 jeunes cobayes stoppe la croissance folliculaire et retarde l'ouverture du vagin.

Les ovaires s'atrophient et avec des injections nour-suivies longtemps ils contiennent beaucoup de follicules *atrétiques* et aucun corps jaune récent.

Douze jeunes cobayes qui reçurent ces injections pendant neuf mois n'ovulèrent pas pendant tout ce temps. Dès la cessation des injections, les cycles sexuels reprirent; les vagins s'ouvrirent 8 à 13 jours après la cessation du traitement. Ultérieurement les femelles furent gravides et elles eurent des petits normaux qu'elles élevèrent.

DEANESLEY et PARKES (1937) ont constaté que les androgènes augmentent la taille de l'utérus de la lapine

impubère, cet organe étant insensibilisé à la progestérone comme après un traitement folliculinique.

Nous voyons donc que suivant les auteurs, suivant l'animal et peut-être la nature de l'androgène utilisé et sa dose les constatations varient.

Devan ces résultats contradictoires il est impossible de se faire une opinion ferme sur les effets des androgènes sur la femelle impubère.

b) *Animal pubère :*

IHRKE et d'AMOUR (1931) observent que l'injection d'hormone testiculaire supprime le cycle œstral de la souris.

VOSS et LÆWE (1931) ont, les premiers, tenté de masculiniser des femelles, avec « l'androcinine ». En administrant l'équivalent de 48 US de cette hormone androgène, en huit jours, ces auteurs obtinrent l'*hypertrophie du clitoris*.

DE JONGH et MULDER confirmèrent ce fait.

COTTE et NOËL ont obtenu avec l'acétate de testostérone l'arrêt du cycle sexuel de la rate qui ne reprend que 12 jours après la cessation des injections (1936).

ROBSON (1936), prend des souris pubères à cycles réguliers et leur injecte 0,1 milligramme de testostérone dans 0 cc. 1 d'excipient, 2 fois par jour, pendant deux semaines : l'œstrus est inhibé et ne reprend que

lorsqu'il cesse les injections. L'excipient injecté seul est sans effet sur le cycle.

ROBSON prend alors des souris femelles ovariectomisées et leur injecte de l'œstrone à dose suffisante pour obtenir la kératinisation vaginale. Il lui faut 0,001 milligramme d'œstrone pour obtenir la kératinisation chez 50 p. 100 des souris. L'injection simultanée de 0,4 milligramme de testostérone empêche la réaction vaginalhe de se produire.

Il y a donc un antagonisme direct entre la testostérone et l'œstrone dans leur action sur le vagin des souris.

COTTE, MARTIN et MANKIEWICZ (1937) sur des lapines âgées de 6 mois ont recherché l'action de la testostérone sur le tractus génital de la lapine entière ou castrée, à des doses diverses pendant plus ou moins longtemps.

(a) *Lapine entière :*

Après injection tous les 5 jours de 1 milligramme de « Stérandryl » et jusqu'à la dose totale de 13 milligrammes, l'ovaire est petit et sans aucun follicule à sa surface. Sa périphérie présente une lutéinisation diffuse, tandis que son centre paraît en voie de sclérose. Sur coupes, le nombre des follicules est réduit et parfois l'ovule se trouve entouré d'un liquide hématique. Le stroma ovarien est plus dense et en voie de dégénérescence, mais il n'y a pas de formations kystiques.

L'aspect des cornes utérines est subnormal.

La mamelle présente un aspect de fibroadénome papillaire avec tendance kystique. Les canaux galactophores présentent des dilatations kystiques avec des végétations nombreuses à leur intérieur. Dans les cavités il n'y a pas de produit de sécrétion. Le stroma est lâche. La peau et ses annexes ne sont pas modifiées.

Après une dose de 21 milligrammes administrée à la même dose et au même rythme, l'ovaire présente des follicules kystiques à contenu séro-hématique. On trouve de petits nids de follicules en voie d'atrésie. Le stroma ovarien est plus doux et plus fibreux que dans le cas précédent, il contient de grosses travées conjonctives circonscrivant de faux lobules. Le tissu lutéinique est réduit.

La muqueuse utérine est moins haute, moins riche en culs-de-sac glandulaires que normalement.

La mamelle a l'aspect d'un fibro-adénome papillaire avec tendance kystique. Les quelques acini qu'on y peut trouver sont au repos; leur lumière est nette, sans produit de sécrétion. Le stroma péri-acineux est dense, la vascularisation est peu importante.

Après une dose de 50 milligrammes injectés à raison de 5 milligrammes tous les cinq jours, l'ovaire contient de gros follicules dont la plupart ont l'aspect kystique; quelques-uns seulement renferment encore des ovules. En certains points il y a des poussées de folli-

cules qui sont tout au début de leur évolution, avec déjà des signes de dégénérescence : atrésie, kystes, vacuolisation, etc. Le stroma ovarien est hyperplasié et le tissu conjonctif y est dense. On n'y retrouve plus que quelques bourrelets de cellules lutéiniques.

La corne utérine présente un stroma dense, la muqueuse est bien vascularisée.

La mamelle présente quelques dilatations kystiques des galactophores.

Après une dose de 105 milligrammes de testostérone administrée de la même manière que dans le cas précédent, la vascularisation des cornes utérines est plus importante; le stroma cytogène étouffe les éléments épithéliaux; les mitoses sont nombreuses.

La mamelle a l'aspect d'un adéno-fibrome. Les canaux galactophores ont des dimensions réduites. Le stroma est lâche avec des néo-capillaires.

b) Lapine castrée :

Les injections d'hormone androgène sont commencées dès que l'animal a retrouvé son équilibre après l'ovariectomie.

L'administration de 13 milligrammes à raison d'un tous les cinq jours permet de constater, deux mois après la castration, que sauf un certain retard du développement, les cornes utérines ont un aspect normal.

Les canaux galatophores sont peu développés; la mamelle contient de petites cavités tapissées par un épithélium très atrophié comptant deux assises cellulaires.

Après l'injection de 21 milligrammes :

L'épithélium utérin est lisse, sans aucun signe de prolifération. La muqueuse est formée d'une seule assise de cellules coniques à cils vibratiles peu visibles. Il n'y a pas de mitoses. Les cellules de remplacement sont rares. Le stroma utérin est réduit, fibreux, non oedémateux.

Les canaux galactophores sont étouffés par un stroma extrêmement dense; leur épithélium est au repos. La vascularisation est réduite.

Après injection de 65 milligrammes :

Les cornes utérines sont macroscopiquement normales cependant leurs lumières glandulaires sont réduites. La paroi musculaire est atrophiée, scléreuse.

Les mamelles sont atrophiées, elles ont un aspect fibro-kystique. Les kystes sont lisses. Le tissu conjonctif y prédomine.

Après l'injection de 105 milligrammes :

Le tractus génital est très peu développé et les mamelles sont très réduites.

Les auteurs concluent de leurs recherches que la testostérone entrave l'évolution normale des follicules

qui, sous son action, subissent une atrophie importante. Cependant le tractus génital des lapines entières est beaucoup plus proche de l'aspect normal que celui des lapines castrées traitées par la testostérone. Toutefois les cornes utérines des lapines recevant l'hormone androgène ont subi une involution beaucoup moins profonde que les lapines castrées non injectées.

Chez la lapine injectée avec la testostérone la glande mammaire a conservé une intégrité relative tandis que chez la lapine castrée, dans les mêmes conditions elle a évolué vers le fibro-adénome kystique de façon peu marquée avec les faibles doses de testostérone, mais de façon très nette avec les fortes doses.

Il faut retenir que la testostérone a ralenti l'installation de l'atrophie de castration, mais elle ne peut maintenir l'intégrité fonctionnelle du tractus génital de la lapine comme le fait la folliculine ou mieux encore l'association folliculine-lutéine.

La seule action de la testostérone qui paraisse spécifique sur le tractus génital de la lapine est la densification conjonctive et le développement du tissu fibreux au dépens du muscle et de l'épithélium.

COURRIER et COHEN-SOLAL (1937) ont constaté que l'androstène-diol entrave l'action de l'œstrone sur l'épithélium vaginal du rat. Au cours d'un traitement mixte, ce pouvoir antifolliculaire se manifestait dès

que la dose d'hormone androgène dépassait 25 fois celle de la folliculine.

En 1937, aussi, ZUCKERMANN a observé que la testostérone et ses dérivés sont capables d'inhiber l'action de la folliculine sur les singes.

Par contre, d'aussi nombreux chercheurs ont trouvé que les effets de la testostérone et ceux de la folliculine présentaient des analogies.

SELYE, MC EUEN et COLLIP (1936) trouvent que la testostérone est capable de déterminer un certain degré de développement de la mamelle du rat. Cependant les doses actives sont beaucoup plus élevées que celles de folliculine.

CHAMPY (1936) « féminise » le plumage du faisan argenté avec de la testostérone et OCANESLEY et PARKES (1937) constatent que la testostérone a le même effet sur le plumage des chapons *Sebright Bantam*.

WOLFF et GINGLINGER (1936) ont obtenu la cornification vaginale avec de fortes doses d'androstérone et DEANESLEY et PARKES (1937) ont trouvé que le trans-androstènediol détermine la cornification vaginale de l'animal ovariectomisé, comme la folliculine.

KORENCHEWSKY et DENNISON (1936) ont trouvé que l'androstènediol et la testostérone ont la propriété de *mucéfier* l'épithélium vaginal comme il l'est normalement au cours de la grossesse et l'on croyait que cette transformation était spécifique de la folliculine.

Enfin, KORENCHEWSKY et ses élèves (1935-1937) ont montré que l'androstaniol, la testostérone, l'androstènedione, le trans-androstènediol et le déhydroandrostèrone peuvent provoquer une augmentation de la taille de l'utérus et du vagin de la rate ovariectomisée comme la folliculine.

SCIPIADES (1937) a réussi à maintenir l'évolution de la grossesse, après ovariectomie totale, chez la rate et la lapine par des injections de testostérone, à raison de cinq milligrammes par jour. Chez *le rat* la mise bas se fait normalement mais les petits meurent peu après. Or, jusqu'à cette expérience, on admettait que seule la lutéine pouvait maintenir l'évolution *de la grossesse chez l'animal castré après fécondation*.

LES HORMONES « MALES » EN CLINIQUE

En admettant que dans la vie sexuelle de la femme normale il se fasse une certaine résorption utéro-vaginale des sécrétions du mâle et que cette résorption soit un facteur d'équilibre pour les échanges organiques de la femme, les anciens auteurs traitaient par les extraits spermatozoïdes, qu'ils appelaient les « extraits complémentaires », aussi bien les troubles de l'hyperfonctionnement ovarien : ménorragies, nymphomanie, etc., que ceux qui avaient pour cause un hypofonctionnement ovarien : hypoménorrhées, oligoménorrhées, troubles complexes de la ménopause, etc.

Avec la découverte des hormones sexuelles, d'autres théories ont été émises. Différents auteurs ont justifié leur thérapeutique par l'hormone testiculaire, par leur conceptions sur son action physiologique : ils ont admis soit que l'hormone « mâle » avait une action physiologique voisine de celle de la folliculine, soit qu'elle se comportait comme un antagoniste de la folliculine.

Des différentes publications médicales que nous avons analysées, il résulte que les hormones androgè-

nes ont une action certaine sur la glande mammaire, tant chez l'homme que chez la femme. Il semble que ses indications dans la macromastie, la gynécomastie et différentes mastites soit à retenir.

La macromastie ou hypertrophie considérable des glandes mammaires chez la femme consiste essentiellement dans l'augmentation du parenchyme épithélial de la mamelle liée ou non à l'hypertrophie du stroma conjonctivo-adipeux de l'organe.

C'est une affection qui peut être héréditaire. (FROMENT 1926).

Elle apparaît dès l'installation de la puberté, ce qui souligne ses rapports étroits avec l'activité des glandes génitales.

Les femmes qui en sont atteintes présentent souvent des dysovaries accentuées (métropathies hémorragiques).

La castration ou la ménopause font souvent régresser la glande mammaire; dans certains cas cependant une galactorrhée persistance a pu s'installer à la ménopause (EHRENHAUS).

La cause la plus vraisemblable de cette infirmité semble être une hyperfolliculinémie accompagnant le dysfonctionnement ovarien.

Quoi qu'il en soit, MILEO et AXENTE (1940) ont observé dans un cas de macromastie bilatérale et DOUAY

d'un côté (1940), et PIERRA et ERLANDE (1939), de l'autre, dans des cas *de gonflement prémenstruel* des seins, la disparition de toutes les anomalies mammaires à la suite d'injections de testostérone.

VAN CAUWENBERGHE (1940), aurait constaté également une régression des tuméfactions gravidiques des seins après un traitement par la testostérone.

Il ne paraît pas facile de déterminer les relations entre l'activité de l'hormone et les effets favorables obtenus par ABARBANEL, GUERCIO et ULRICH dans la mastite puerpérale aiguë et dans les productions humorales du sein. A ce sujet il n'est pas sans intérêt de noter que SPENCE (1939), sur 24 malades atteintes de mastite chronique auxquelles il avait injecté de l'huile d'olive stérile au lieu d'hormone androgène, obtint chez 13 de ses malades la disparition des phénomènes douloureux, bien que dans 4 cas on ait pu palper nettement des nodules dans le sein. Il faut remarquer cependant que chez un certain nombre de ces malades qui n'avaient pas été améliorées par les injections d'huile d'olive pure, la testostérone à des doses variant de 100 à 3.000 (!) milligrammes fit, en un temps plus ou moins long, disparaître les douleurs. Parmi ces dernières il en était douze qui présentaient encore des nodules dans le sein. Dans 3 cas les nodules disparurent au cours du traitement sans que, d'ailleurs, une régression spontanée ait pu toujours être exclue.

En France, DESMARETS et Mme CAPITAN ont fait connaître les heureux effets qu'a eue la testostérone dans 17 cas d'affection mammaire allant de la simple congestion à la maladie kystique ou noueuse.

L'action des hormones « mâles » chez la femme en période de lactation est controversée. BEILLY et SALOXON (1940) auraient réussi à interrompre la lactation après l'accouchement, soit complètement (dans 58 n. 100 des cas), soit très notablement (dans 48 n. 100 des cas). Pour PREISSECKER (1940), au contraire, la testostérone aurait une action stimulante sur la lactation.

La gynécomastie est caractérisée par l'hypertrophie uni ou bilatérale des glandes mammaires de l'homme, accompagnée ou non de sécrétion lactée. Même dans ce dernier cas, le parenchyme épithélial de la mamelle est toujours exagéré et l'examen histologique permet toujours de déceler une sécrétion colostrale (PARHON).

MOSCCOWICZ, LÉVI, MARANON, considèrent cette affection comme une manifestation de la tendance hétéro-sexuelle du mâle. Cependant, elle a été constatée chez des hommes au comportement sexuel tout à fait normal (PARHON, MILCOU et SCHACHTER, AOUSLENDER, 1935).

Dans de nombreux cas, à son origine, on a pu incriminer une tumeur ou un traumatisme testiculaire (APERT et DECLETY 1918, PRYM 1930, JORDANS 1933). Le plus souvent, ce sont des tumeurs sertoliennes (GRÉ-

GOIRE 1932) ou chorioépithéliomateuses (JORDANS, PRYM, etc.) s'accompagnant d'une excrétion de folliculine urinaire importante.

La castration s'accompagne rarement de gynécomastie, cependant on a pu noter un développement exagéré des mamelles chez des sujets à testicules atrophiques.

La plupart des auteurs s'accordent à attribuer la gynécomastie à un facteur testiculaire qui aurait son origine au niveau de la glande interstitielle d'ANCEL et BOUIN.

PARHON, MILCON et SCHACHTER (1935), constatent une hypertrophie mammaire constante chez les jeunes garçons au moment de la puberté; on a cité des cas de lactation coïncidant avec l'apparition de l'activité sexuelle chez les mâles. Il semble que la gynécomastie fruste du garçon soit superposable à la croissance normale de la mamelle de la fille sous l'effet de la folliculine.

La « bisexualité hormonique » du testicule dont nous avons établi l'existence dans notre étude expérimentale, explique logiquement la gynécomastie. Cependant HOFFMANN rapporte à « une insuffisance de l'hormone sexuelle mâle » les heureux résultats qu'il obtient avec la testostérone : dans 14 cas sur 28, il a réussi avec des doses de testostérone allant de 5 à 25 milligrammes, administrées 2 fois par semaine, à faire

disparaître complètement l'augmentation de volume et dans 9 cas le volume fut réduit d'un quart.

Dans les métrorragies essentielles s'accompagnant d'une augmentation énorme de la folliculinémie et de la folliculinurie avec transformation endométrale glandulo-kystique, la testostérone sous forme de propionate, à raison de une à deux injections de 5 à 25 milligrammes pendant chaque cycle menstruel donne des effets heureux.

L'action antihémorragique des androgènes s'exerce aussi dans certains cas d'hémorragie avec infection légère « en supprimant probablement la congestion ».

Dans les hémorragies fibromateuses, TURPAULT prescrit dix jours avant le début des règles et le dixième jour avant l'intermenstruum, une injection de testostérone tous les deux jours, de façon à totaliser en un mois 100 à 500 milligrammes ; il obtient la suppression des hémorragies intermenstruelles *et des règles de durée normale* (1940). GREENHILL et FREED (1939), BÉCLÈRE (1940) rapportent des résultats analogues.

Dans les troubles du cycle sexuel : pour diminuer les menstruations trop fortes et augmenter les menstruations trop faibles, GREENHILL et FREED administrent un jour sur deux des doses de 25 à 50 mgr de testostérone et obtiennent l'amélioration souhaitée dans 50 p. 100 des cas. Chez une femme, 850 milli-

grammes de testostérone retardèrent les règles de 20 jours.

Dans beaucoup de cas de dysménorrhée rebelle à toutes les thérapeutiques, la testostérone rendit la menstruation normale pour la première fois.

Dans les hémorragies juvéniles survenant chez des jeunes filles de douze à seize ans, KONRAD (1940) a constaté « qu'une cure d'assaut par la testostérone », à la dose de 10 mgr. au moins, et parfois 20 à 25 milligrammes (!) par jour, pendant plusieurs jours, en injection, avait de très bons effets.

Dans l'insuffisance ovarienne avec troubles neuro-végétatifs, MIGLIAVACCA (1940) remarque que la testostérone relève l'état général, améliore les névroses et les paresthésies et agit favorablement sur la dépression psychique. ZÉNOPE, en 1924 déjà, avait rapporté les bons résultats qu'il avait eus sur les débilités nerveuses et psychiques des sujets atteints d'hypertrophie par insuffisance ovarienne.

Dans les troubles de la ménopause et les troubles consécutifs à l'ovariectomie, la testostérone provoque une amélioration de l'état psychique, une sensation d'euphorie et d'activité plus grande. Administrée dès l'ovariectomie elle supprimerait les bouffées de chaleur, le nervosisme, les troubles circulatoires (DE LUNA 1936, SILBERMANN et autres 1940, MONTEIRO et LOBO 1940, LATZKA 1940, etc.).

Dans les états d'excitation sexuelle, la testostérone aurait des effets calmants. MENNINGER-LERCHENTHAL (1936) la préconise dans l'hébéphrénie et PIERRA et JOUVE (1924) dans les nymphomanies.

Dans la migraine grave, BÜHLER (1939) recommande des injections de 5 à 10 mgr. de testostérone.

Dans la tuberculose pulmonaire, BOURGEOIS (1940), MATTIOLI (1939), etc., provoquent une « aménorrhée passive » en administrant l'hormone sexuelle mâle à la dose de 100 mgr., entre les règles, de préférence immédiatement avant l'ovulation. Après cessation du traitement la menstruation reparaît. Une amélioration de l'état général résulterait de cette pratique.

Dans les troubles vaso-moteurs se traduisant par de la claudication intermittente, de la thrombo-angéite oblitérante, PICK et HENSSE (1940) trouvent que la testostérone a des effets meilleurs que ceux des vasodilatateurs connus antérieurement. Son action dans ces cas s'exercerait par l'intermédiaire du parasymphatique (EFFKEMANN 1940).

Dans certaines dermatoses :

Depuis quelques années on considère l'acné vulgaire comme une manifestation de vie sexuelle incomplète. D'après les statistiques de MC CARTHY et HUNTER, 30 p. 100 des femmes atteintes de séborrhée ou d'acné auraient des troubles menstruels. On connaît en outre la fréquence particulière de l'acné au moment de la pu-

berté et le fait que, souvent, elle disparaît avec le mariage.

On voit aussi souvent l'acné et la séborrhée dépilante arrêtée par la grossesse.

MORELL et AUDIT ont obtenu avec la testostérone des succès rapides (1936). SCHREUS (1939) a obtenu la guérison complète d'un cas d'acné conglobata à l'aide d'une pommade à la testostérone.

TRAINA RAO obtient d'excellents résultats dans le prurit vulvaire qui survient pendant la ménopause en injectant sous la peau des grandes lèvres 80 milligrammes au maximum de testostérone.

LES INCONVENIENTS ET LES RISQUES DE LA THERAPEUTIQUE PAR L'HORMONE « MALE »

Les fortes doses d'hormone androgène administrées aux femmes ont eu des effets secondaires indésirables. SPENCE (loco citato) a constaté une hypertrophie du clitoris, une atrophie de l'endomètre, une exagération de la pilosité. Les doses employées par cet auteur : 100 à 3.000 mgr. étaient vraiment considérables.

Suivant LAROCHE et BOMPARD, des doses d'hormone « mâle » même beaucoup plus faibles ne doivent qu'être mises en œuvre avec la plus grande prudence chez les « jeunes femmes à morphologie génitale indécise ».

D'après MC CULLAGH et MC GURL (1940), il faut également craindre, chez les adolescents, qui n'ont pas encore terminé leur croissance, une soudure prématurée des épiphyses sous l'effet de l'hormone « mâle ».

CONCLUSIONS

Au cours de notre analyse des effets produits par l'hormone « mâle » expérimentalement sur l'animal de laboratoire ou en clinique gynécologique, nous avons pu relever quelques résultats contradictoires. Ils trouvent leur explication dans l'utilisation de principes hormonaux de formule clinique différente, dans un degré plus ou moins marqué de pureté de ces principes, dans l'emploi de doses variées par les différents chercheurs et l'emploi d'animaux d'espèces différentes placés dans des conditions de vie différentes.

Malgré tant de facteurs de variation des effets de l'hormone « mâle » sur l'organisme femelle, il ressort de notre étude quelques notions importantes.

Chez l'embryon femelle, les hormones qui ont fait le sujet de nos recherches provoquent le développement remarquable du tractus mâle, qui disparaît normalement au cours de l'évolution de l'embryon, de sorte qu'à la naissance l'embryon femelle du cobaye testostéroné a un tractus génital mâle, des vésicules séminales et des glandes accessoires bien développées, un

urètre mâle, et cependant son appareil génital femelle : ovaire, utérus est subnormal. Seul manque le vagin. Il en est de même pour les embryons de souris femelles testostéronées.

Chez la femelle adulte, nous avons vu que tantôt les hormones « mâles » se comportaient comme des antagonistes de la folliculinie, tantôt comme des synergiques, mais que jamais, même à dose faible, ces hormones ne laissent la mamelle ou le tractus génital indifférent, macroscopiquement, microscopiquement ou fonctionnellement.

Ces résultats expérimentaux doivent être utilisés avec prudence et circonspection pour interpréter les anomalies fonctionnelles sexuelles chez la femme ou poser les indications d'une thérapeutique par les hormones « mâles ».

Déjà les effets constatés en clinique à la suite de cette hormonothérapie autorisent à fonder sur elle de grands espoirs.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu,
Le Président de la Thèse :
HARVIER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ABARBANEL. — *J. Am. Med. Ass.* 1940, v. 114, p. 2595.
— *Therap. d. Gegenwart* 1940, n° 6, p. 234.
- AUDIT. — *Gaz. Méd. France*, XLII, p. 581-1936.
- BÉCLÈRE. — *Zbl. Gynäkol.* 1940, n° 18, p. 1108.
- BEILLY et SOLOMON. — *Endocrinology* 1940, vol. 26, p. 236.
- BOURGEOIS et BOQUET-JASENSKY. — *Am. Chem. Abst.* 1940, vol. 33, n° 20.
- BÜHLER. . . *Deut. Med. Woch.* 1939, n° 48, p. 1739.
- BUTENANDT. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1937. XIX, p. 1477-1497.
- BROUHA et SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.* 1928. 99, p. 41.
- CHAMPY. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 122, p. 631.
- CKOUINARD. — *Thèse Méd.* Paris, 1939.
- COFFMAN et KOCH. — *Am. Chem. Abst.* 1940, vol. 34, p. 1391.
- COTTE et NOËL. — *Gyn. et Obst.* 1936, n° 4, p. 34.
- COTTE, MARTIN et MANKIWICZ. — *La Gynécologie*, octobre 1937.
- COURRIER. — *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. 117, p. 1117.
- COURRIER et COHEN-SOLAL. — *C. R. Soc. Biol.* 1937, t. 124, p. 925.

DANTCHAKOFF. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 123, p. 873.

— *C. R. Ac. Sc.* 1937, t. 204, p. 195.

— *C. R. Ac. Sc.* 1937, t. 204, p. 528.

— *C. R. Soc. Biol.* 1937, t. 124, p. 516.

— *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. 127, p. 1255.

— *C. R. Ac. Sc.* 1938, t. 206, p. 1411.

— *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. 128, p. 1116.

DEANESLEY et PARKEW. — *Quart. J. exp. physiol.* 1937, 26,
p. 393.

DESMARETS et CAPITAN. — *Presse Méd.* 1937, 11, p. 1109.

DESAUX. — *Presse Méd.* 1937, n° 94.

DORFMAN, GALLAGHER et KOCH. — *Endocrinology*, 1935,
XIX, p. 33.

EDUARDO, HAMILTON et DUNTLEY. — *J. Am. Med. Ass.*
1939, 113, p. 454.

EFFKMANN. — *Zbl. Gynäkol.* 1940, n° 22, p. 943.

EIDELSBURG et ORNSTEIN. — *Endocrinology*, 1940, vol. 26,
p. 46.

ENG. — *Klin. Woch.* 1936, p. 349.

EWCUDEK. — *Arch. Urug. de Med. y Espe.* 1936, p. 484.

FELLNER. — *Pflüger's Arch.* 1927, 189, p. 199.

FLORENTIN. — *Biol. Méd.* 1937, 27, p. 361.

FRANK et SALMON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1936, t.
34, p. 804.

GALLAGHER et KOCH. — *Endocrinology*, 1934, t. 107.

GALLIEN. — *Bull. Biol. France et Belgique*, 1938, t. 72, p.
270.

GREENBLATT. — *J. Am. Med. Ass.* 1940, vol. 115, p. 120.

- GREENHILL et FREED. — *J. Am. Med. Ass.* 1939, vol. 113, p. 628.
- GUERCIO. — *J. Am. Med. Ass.* 1939, vol. 113, p. 2191.
- GREENE et IVY. — *Science* 1937, t. 86, p. 200.
- GREENE, BURRILL et IVY. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1938, t. 38, p. 1-4.
- HENSSGE. — *Therap. d. Gegenwart*, 1940, n° 1, p. 14.
- HENSCHEN. — *Schweiz. Med. Woch.* 1940, p. 690.
- HOFFMANN. — *J. Am. Med. Ass.* 1939, vol. 113, p. 713.
- HUFFMAN et BOS. — *Endocrinology* 1940, 26, p. 259.
- IHRKE et d'AMOUR. — *Am. J. Physiol.* 1931, 96, p. 289.
- JONGH (DE) et MULDER. — *Endokrinologie* 1932, 2, p. 161.
- KORENCHEVSKY et DENNISON. — *J. Path. Bact.* 1936, 42-91 et 43, p. 345.
- KORENCHEVSKY, DENNISON et SIMPSON. — *Biochem. J.* 1935, 29, p. 2534.
- KLEIN et PARKES. — *Proc. Roy. Soc.* 1937, 121, p. 574.
- KONRAD. — *Zbl. Gynäkol.* 1939, p. 2429.
- LAQUEUR. — *Schweiz. Med. Woch.* 1934, 14, p. 1116.
- LATZKA. — *Zbl. Gynäkol.* 1940, p. 1086.
- LÆSER. — *J. Am. Med. Ass.* 1940, 114, p. 2153.
- LÆWE et VOSS. — *Klin. Woch.* 1930, 11, p. 481.
- — *Klin. Woch.* 1931, p. 1957.
- LUNA (DE). — *Bruxelles Médical*, 1936, p. 1193.
- MARANON. — *Ginecologia endocrina*, Madrid 1935.
- MAC CARTHY et HUNTER. — *Arch. of Derm. Syph.* 1937, n° 2.

- MAC CULLAGH et MAC GURL. — *Endocrinology*, 1940, 26, p. 384.
- MATHIOLI. — *Zeitschr. f. Tüberk.* 1939, 83, p. 237.
- MENNINGER-LERCHENTAL. — *Deut. Med. Woch.* 1936, p. 1132.
- MIESCHER, WETTSTEIN et TWCHOPP. — *Schweiz. Med. Woch.* 1936, p. 310.
- MIGLIAVACCA. — *Zbl. f. Gynäk.* 1940, p. 1107.
- MILKO et AXENTE. — *Wien. Med. Woch.* 1940, p. 474.
- MONTEIRO et LOBO. — *Zeitschr. f. Chir.* 1940, p. 1035.
- PAPILLON. — *Presse Méd.* 1939, n° 61, p. 1196.
- PIERRA et JOUVE. — *Rev. Fr. Gyn. et Obst.* 1924, 19, p. 633.
- PIERRA et ERLANDE. — *Liège Médical*, 1939, n° 44, p. 891.
- PARKES. — *Nature*, 1937, 139, p. 965.
- PREISSECKER. — *Zbl. Gynäk.* 1940, p. 999.
- RAYNAUD. — *C. R. Soc. Biol.* 1937, t. 126, p. 866.
- *C. R. Ac. Sc.* 1937, t. 205, p. 1453.
- *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. 127, p. 503 et 993.
- *C. R. oSc. Biol.* 1938, t. 129, p. 289, 528, 632 et 637.
- ROBSON. — *Quart. J. Exp. Physiol.* 1937, 26, p. 355.
- RUBINSTEIN et ABARBANEL. — *Zbl. Gynäk.* 1940, p. 1107.
- RUZICKA et TSCHOPP. — *Schweiz. Med. Woch.* 1934, p. 1118.
- SALMON. — *Endocrinology* 1938, 23, p. 779.
- SELYE, MC EUEN et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1936, 34, p. 201.

- SELYE, BROWNE et COLLIP. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1936.
- SANNICANDRO. — *Zbl. f. Chir.* 1940, p. 1712.
- SPENCE. — *J. Am. Med. Ass.* 1939, vol. 113, p. 2356.
- SCHREUS. — *Dermat. Woch.* 1939, p. 1356.
- SCHULZ. — *Med. Klin.* 1940, p. 597.
- SHARPLEY-SCHAFFER. — *Lancet* 1940, p. 161.
- TRAINA-RAO. — *Zbl. Gynäk.* 1940, p. 1551.
- TURPAULT. — *Zbl. Gynäk.* 1940, p. 296.
- ULRICH. — *Zbl. Gynäk.* 1939, p. 2709.
- VAN CAUWENBERGHE. — *Bruxelles Méd.* 1940, p. 706.
- VOSS et LÖWE. — *Klin. Woch.* 1931, p. 1957.
- WOLFF. — Volume jubilaire du Professeur CAULLERY, p. 825.
- WOLFF et GINGLINGER. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, p. 1476.
- WOLFF. — *C. R. Soc. Biol.* 1936, p. 237.
- WOMACK et KOCH. — *Endocrinology*, 16, 1930, p. 273.
- WITSCHI. — *J. Exp. Zool.* 1938, t. 79, p. 475.
- ZONDEK. — *Nature*, 1934, 133, p. 494.
- ZUCKERMAN. — *Proc. Roy. Soc.* 1937, 23, p. 457.

